

## BEST AVAILABLE COPY

**Optically active aminoacid prepn. - by asymmetric hydrogenation with complex catalyst contg. glycoside diphosphinite ligand**

**Patent Assignee: AKAD WISSENSCHAFTEN DDR**

**Inventors: PRACEJUS H; SELKE R**

| Patent Family |      |          |                    |      |      |        |      |
|---------------|------|----------|--------------------|------|------|--------|------|
| Patent Number | Kind | Date     | Application Number | Kind | Date | Week   | Type |
| DD 140036     | A    | 19800206 |                    |      |      | 198020 | B    |
| DD 140036     | B    | 19870211 |                    |      |      | 198723 |      |

**Priority Applications (Number Kind Date): DD 205137 A ( 19780503)**

### **Abstract:**

DD 140036 A

Prepn. of optically active amino acids of formula  $R_3CH_2-CHR_4-COOR_5$  (I) is effected by asymmetric hydrogenation of a corresp. unsatd. precursor (II), (where  $R_3$  is H alkyl, phenyl or  $R_1-R_2$ -substd. phenyl,  $R_1$  and  $R_2$  are H, OH, halogen, alkoxy or acyloxy, or  $R_1+R_2$  is  $OCH_2O$ ,  $R_4$  is acylamino, benzoylamino or phthalimido,  $R_5$  is H, alkyl or aryl)

Hydrogenation is effected at -50 to +100 degrees C and 0.1-00 atm. in a polar-nonpolar solvent mixt. or in a pure solvent in the presence of a chiral catalyst prepd. by reacting a monovalent Rh, Ru or Ir complex with an alkyl or aryl phosphitrite diester of an alkyl, aralkyl or aryl o,o-alkylidene- or -aralkylidene-glycopyranoside or -furanoside. The ratio of catalyst to (II) is 1:10-1000.

(I) are useful as pharmaceutical intermediates. The process gives products with high optical purity (e.g. 60-80%).

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2516634



# PATENTSCHRIFT 140 036

Wirtschaftspatent

Ertelt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 140 036 (44) 06.02.80 Int. Cl.<sup>3</sup> 3 (51) C 07 C 101/04  
C 07 C 103/30  
C 07 C 103/88  
C 07 B 1/00

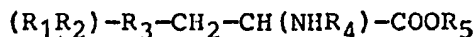
(21) WP C 07 C / 205 137 (22) 03.05.78

- 
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD
- (72) Selke, Rüdiger, Dr. Dipl.-Chem.; Pracejus, Horst, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD
- (73) siehe (72)
- (74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Organische Chemie, Büro für Patent- und Neuererwesen, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5
- 

- (54) Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Aminosäuren und ihrer Derivate

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten der allgemeinen Formel



durch katalytische asymmetrische Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Aminosäurevorstufen in Gegenwart von chiralen Metallkomplexe-katalysatoren. Optisch aktive Aminosäuren bilden wertvolle Zwischenprodukte zur Gewinnung von Pharmaca. Erfindungsgemäß werden optisch aktive Aminosäuren mit einem Enantiomerenüberschuß bis zu 80% im Endprodukt erhalten, indem die prochiralen Aminosäurevorstufen mit chiralen Komplexe-katalysatoren aus Rhodium(I)-, Ruthenium- oder Iridiumkomplexen durch Reaktion mit Bis-(alkyl- bzw. arylphosphinigsäureestern) von Alkyl-, Aryl- oder Aryl-0,0-alkyliden- oder -arylid- glycopyranosiden oder -furanosiden in einem polar-apolaren Lösungsmittelgemisch oder in reinen Lösungsmitteln bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1 : 10 bis 1 : 1000 unter Wasserstoffdrücken von 0,1 bis 100 atm und Temperaturen von -50 bis +100 °C asymmetrisch hydriert werden.





# PATENTSCHRIFT 140 036

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 140 036 (44) 06.02.80 Int. Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 C 101/04  
C 07 C 103/30  
C 07 C 103/88  
C 07 B 1/00  
(21) WP C 07 C / 205 137 (22) 03.05.78

Zur PS Nr. 140.036...

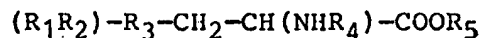
ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs.1 d.Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD  
(72) Selke, Rüdiger, Dr. Dipl.-Chem.; Pracejus, Horst, Prof. Dr.  
Dipl.-Chem., DD  
(73) siehe (72)  
(74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für  
Organische Chemie, Büro für Patent- und Neuererwesen,  
1199 Berlin, Rudower Chaussee 5

- (54) Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Aminosäuren  
und ihrer Derivate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch  
aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten der allgemeinen Formel



durch katalytische asymmetrische Hydrierung der entsprechenden unge-  
sättigten Aminosäurevorstufen in Gegenwart von chiralen Metallkomplex-  
katalysatoren. Optisch aktive Aminosäuren bilden wertvolle Zwischen-  
produkte zur Gewinnung von Pharmaca. Erfindungsgemäß werden optisch  
aktive Aminosäuren mit einem Enantiomerenüberschuß bis zu 80% im End-  
produkt erhalten, indem die prochiralen Aminosäurevorstufen mit chira-  
len Komplexkatalysatoren aus Rhodium(I)-, Ruthenium- oder Iridiumkom-  
plexen durch Reaktion mit Bis-(alkyl- bzw. arylphosphinigsäureestern)  
von Alkyl-, Aryl- oder Aryl-0,0-alkyliden- oder -arylkyliden-glyco-  
pyranosiden oder -furanosiden in einem polar-apolaren Lösungsmittel-  
gemisch oder in reinen Lösungsmitteln bei einem Katalysator-Substrat-  
Verhältnis von 1 : 10 bis 1 : 1000 unter Wasserstoffdrücken von 0,1  
bis 100 atm und Temperaturen von -50 bis +100 °C asymmetrisch hydriert  
werden.



Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Aminosäuren und ihrer Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten durch katalytische asymmetrische Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Aminosäurevorstufen in Gegenwart von Metallkomplekkatalysatoren mit Bisphosphinigsäureestern als Liganden. Optisch aktive Aminosäuren und ihre Derivate bilden wertvolle Zwischenprodukte zur Gewinnung von Pharmaca.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß optisch aktive Aminosäuren aus prochiralen Vorstufen durch homogene katalytische asymmetrische Hydrierung mit Komplekkatalysatoren, die Liganden mit einem Chiralitätszentrum am Donatoratom oder in Nachbarschaft zum Donatoratom tragen, erhalten werden können. Beispielsweise gelangten Knowles u. Mitarb. (Chem. Technol. 1972, S. 590) zum 3,4-Dioxy-phenylalanin in 90 %iger optischer Ausbeute bei Verwendung von o-Anisylmethylcyclohexylphosphin als P-chiralem Liganden.

Besonders erfolgreich sind chelatisierende Bisphosphine als Liganden für Rhodium(I). Optische Ausbeuten bis zu 80 % wurden von Kagan u. Mitarb. (J. Amer. Chem. Soc. 94 (1972) 6429) mit 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)-butan (DIOP) erzielt, dessen Chiralitätszentrum im Kohlenstoffgerüst des Phosphinliganden liegt. Knowles konnte durch Verwendung

des Chelatliganden (R,R)-1,2-Äthandiyl-bis-(o-methoxyphenyl)phenylphosphin die optische Ausbeute an N-Acetyl-phenylalanin auf 96 % steigern (USA-PS 4 008 281, J. Amer. Chem. Soc. 99 (1977) 18, S. 5946). In mehreren Arbeitskreisen wurden chirale 1,2-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-cyclobutan-, -cyclopentan- und -cyclohexan-Derivate hergestellt bzw. angewendet (Aviron-Violet, BRD-OS 2 424 543; Tanaka u. Mitarb., Japan, Kokai 76/101956 u. 76/132190; systematisierende Arbeiten von Glaser u. Mitarb. in Tetrahedron Letters (1977) 29, S. 2527 sowie Tetrahedron Letters (1977) 52, S. 4635 u. 4639), wobei die Enantiomerenüberschüsse bei kleinen Ringen besonders hoch sind und zum Beispiel für N-Acetylphenylalanin 91 % erreichen. Von Bosnich und Fryuk (J. Amer. Chem. Soc. 89 (1977) 19, S. 6262) wurde jedoch gezeigt, daß mit (2 S, 3 S)-Bis(diphenylphosphino)-butan, also ohne konformationsstabilisierenden Ring, nahezu enantiomerenreine Aminosäuren darstellbar sind, DOPA allerdings nur mit 83 % optischer Ausbeute und in der nicht natürlichen (R)-Form. Ein aus einem Prolinderivat über mehrere Stufen gewonnenes Biphosphin gibt ebenfalls maximale optische Ausbeuten von 91 % N-Acetylphenylalanin in der (R)-Form (Achiwa, J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 25, S. 8265).

Neben diesen besonders hohe Enantiomerenüberschüsse erzeugenden chiralen Komplexverbindungen sind zahlreiche weitere asymmetrische Komplexkatalysatoren verwendet worden. So wurde von Morrison u. Mitarb. (J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 1301) vorgeschlagen, den Diphenylmenthylphosphin- bzw. Neomenthylphosphinliganden in Form der Rhodiumkomplexe zur katalytischen Reduktion einzusetzen. Ein ähnlicher Ligand, der neben dem chiralen Kohlenstoffskelett des Menthyls außerdem noch chiralen Phosphor trägt, wurde kürzlich mit dem 1-Menthylmethylphenylphosphin angewendet (Fisher u. M.: Tetrahedron Letters (1977) 29, S. 2487). Phosphinigsäureester der Cellulose als chirale Liganden für die rhodiumkatalytische Hydrierung von Aminosäurevorstufen wurden erstmals von H. Pracejus u. Bursian beschrieben (DDR-WP 92 031).

Außerdem wurden von Tanaka u. Mitarb. drei Publikationen zum Einsatz von Bisphosphinigsäureestern des trans-Cyclohexandiol (Chem. Commun. (1975) 18, S. 735), trans-Cyclopentandiol (Tetrahedron Letters (1977) 3, S. 295-96) sowie eines Cellulose-derivates (Chem. Letters (1976) 11, S. 1213) als chirale Liganden für Rhodiumkatalysatoren veröffentlicht, wobei die optische Ausbeute an N-Acetylphenylalanin maximal 68,5 % betrug (siehe auch Japan Kokai 76/101 956).

Neuerdings wurden auch atropisomere 2,2'-Derivate des 1,1'-Binaphthyls erprobt (Kumada u. Mitarb., Tetrahedron Letters (1977) 16, S. 1389), wobei Bisdiphenylphosphinigsäureester des 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphthyls zu den höchsten optischen Ausbeuten führten (76 % N-Acetylphenylalanin) (Grubbs u. De Vries, Tetrahedron Letters (1977) 22, S. 1879).

Schließlich ergaben auch chirale Phosphinigsäureamide maximal 84 % Enantiomerenüberschuß bei Aminosäuren (Fiorini u. Mitarb., J. Mol. Catalysis 1 (1976) 6, S. 451; G. Pracejus et al., Tetrahedron Letters (1977) 39, S. 3497-3500).

Darüber hinaus gelang H.-W. Krause die Synthese eines heterogen wirkenden rhodiumhaltigen Katalysatorkomplexes auf der Grundlage von Dimethylphosphingruppen tragendem Polystyrol, wobei optische Ausbeuten bis zu 60 % erzielt wurden (DDR-WP-Anmeldung WP C 07 C/201 383).

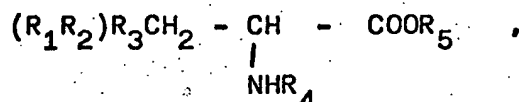
Allen diesen Katalysatoren haftet der Nachteil an, daß sie entweder relativ schwer und zum Teil von chiral in der Natur nicht vorhandenen Ausgangsprodukten für die Liganden zu synthetisieren sind oder unbefriedigende optische Ausbeuten bzw. Reaktionsgeschwindigkeiten erbringen.

#### Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, mit leichter zugänglichen Komplexkatalysatoren einfach und rationell zu optisch aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten zu gelangen. Dabei sollen die Nachteile vielstufiger und komplizierter Synthesen für optisch aktive Ausgangsprodukte vermieden werden.

# Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten der allgemeinen Formel



in der bedeuten

$R_1R_2$  : H, OH, Halogen, OAlkyl, OAcyl bzw.

$R_1-R_2$  : O-CH<sub>2</sub>-O;

$R_3$  : H, Alkyl, Phenyl oder mit  $R_1R_2$  substituiertes Phenyl;

$R_4$  : Acyl, Benzoyl oder Phthaloyl (wobei das H-Atom am Stickstoff substituiert ist);

$R_5$  : H, Alkyl oder Aryl;

durch katalytische asymmetrische Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Aminosäurevorstufen in Gegenwart von chiralen Metallkomplekkatalysatoren, gekennzeichnet dadurch, daß die prochiralen Aminosäurevorstufen mit chiralen Komplekkatalysatoren aus Rhodium(I)-, Ruthenium- oder Iridiumkomplexen durch Reaktion mit Bis-(alkyl- bzw. arylphosphinigsäureestern) von Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-O,O-alkyliden- oder -aralkyliden-glycopyranosiden oder -furanosiden in einem polar-apolaren Lösungsmittelgemisch oder in reinen Lösungsmitteln bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:10 bis 1:1000 unter Wasserstoffdrucken von 0,1 bis 100 atm und Temperaturen von -50 bis +100 °C hydriert werden.

Als chirale Kohlenhydratausgangskomponenten für die Phosphinigsäureester-Liganden dienen Acetale und Ketale, vorzugsweise die 4,6-Benzilidenverbindungen der natürlichen Mono-, Di- oder Oligosaccharide, insbesondere das Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid. Aber auch entsprechende Derivate der  $\alpha$ -D-Mannose und  $\alpha$ -D-Galactose bzw. der entsprechenden  $\beta$ -Derivate sind geeignet. Als Aglykon dienen O-Aralkyl-, O-Aryl- und O-Alkyl-, insbesondere Methylgruppen.

Die freien Hydroxylgruppen dieser Kohlenhydratderivate reagieren mit Verbindungen des dreiwertigen Phosphors der allgemeinen Formel



in der bedeuten

$R_6, R_7$ : H, Alkyl, vorzugsweise tert.-Butyl, Alkyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, wobei  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschieden sein können;

$R_8$  :  $N(Alkyl)_2$ , Halogen, vorzugsweise Cl;

zu den entsprechenden Bisphosphinigsäureestern.

Als Rhodium(I)-Verbindungen können beispielsweise Rhodium-Carbonyl-, Rhodium-Alken-, Rhodium-Phosphin- oder Rhodium-Diolefin-Komplexe eingesetzt werden, wobei es günstig ist, das häufig innerkomplex gebundene Chlor aus dem Komplex durch Bildung kationischer Komplexe, z.B. mittels Silber-tetrafluoroborat, zu entfernen.

Die sich in Lösung bildenden chiralen Chelatkomplexe lassen sich direkt für die Hydrierung einsetzen oder können z.B. durch Ausfällen aus einer Lösung in organischen Lösungsmitteln mit Wasser isoliert werden.

Vorteilhaft erfolgt die asymmetrische Hydrierung der Aminosäurevorstufen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:100 in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt in Äthanol oder Benzol/Methanol-Gemischen, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 60 Atmosphären und einer Reaktionstemperatur im Bereich von 15 bis 25 °C.

Die Enantiomerenüberschüsse der Aminosäuren können bis zu 80 % im Endprodukt betragen. Die Aufarbeitung geschieht bei den Aminosäureestern durch Einengen, Hydrolyse mit 17%iger HCl, Bildung der Natriumsalze mit Bicarbonat, Extraktion der Neutralteile mit Essigester, Ansäuern mit HCl und Extraktion der Aminosäuren mit Essigester. Beim Einsatz der prochiralen Säuren ist die Aufarbeitung wegen Wegfalls der Stufe der Esterhydrolyse vereinfacht.



### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1:

Durch Reaktion von Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid (34 mMol) in 20 ml inertem Pyridin mit 15,4 ml Chlordiphenylphosphin unter streng anaeroben Bedingungen erhält man ein schnell durchkristallisierendes Reaktionsgemisch, aus dem Methyl-4,6-benzyliden-2,3-bis-(O-diphenylphosphinyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid durch Extraktion mit Äther und nachfolgende Umkristallisation aus Aceton in etwa 70 % Ausbeute analytisch rein zu isolieren ist (Fp.: 155 bis 156,5 °C).

Mit 0,1 mMol dieses Chelatliganden sowie 0,1 mVal des dimeren Rhodium-chloro-cyclooctadienkomplexes stellt man sich 10 ml einer stabilen benzolischen Katalysatorstammlösung her, von der 1 ml (enthaltend 0,01 mMol in situ gebildetes Chelat) zu 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminosäuremethylester sowie 6,5 ml Benzol und 7,5 ml Methanol in einen Autoklaven mit Tefloneinsatz gegeben wird. Nach 25stündigem Schütteln bei 50 atm Wasserstoffdruck und Zimmertemperatur erhält man quantitativ N-Acetylphenylalaninmethylester. Nach der Hydrolyse wird ein Enantiomerenüberschuß von 58,4 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin nachgewiesen.

#### Beispiel 2:

Durch Zugabe von 2 ml luftfreiem Wasser zu einer Lösung des Komplexes aus 1,3 mMol Methyl-4,6-O-benzyliden-bis-2,3-O-(diphenylphosphinyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid und 1,3 mVal des dimeren Rhodium-chloro-cyclooctadienkomplexes in 20 ml Methanol/Tetrahydrofuran-Gemisch (1:1) bei 50 °C und langsames Abkühlen läßt sich ein orange gefärbtes Chelat gewinnen, von dem 0,01 mMol in 15 ml Methanol/Benzol-Gemisch (1:1) 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminosäuremethylester in 25 Stunden bei 50 atm H<sub>2</sub> und Zimmertemperatur quantitativ hydrieren. Nach der Hydrolyse des Esters wird ein Enantiomerenüberschuß von 59,8 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin nachgewiesen.

Beispiel 3:

Analog Beispiel 1 läßt sich auch 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäure direkt hydrieren, wobei in 20 h bei Zimmertemperatur und 50 atm  $H_2$  die Hydrierung quantitativ ist und ein Enantiomerenüberschuß von 57,0 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin erhalten wird.

Beispiel 4:

Analog Beispiel 3 läßt sich 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäure auch mit einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:500 in 18 h bei Zimmertemperatur mit 50 atm  $H_2$  quantitativ zu N-Acetylphenylalanin hydrieren, wobei 55,8 % Enantiomerenüberschuß der (+)-(S)-Verbindung beobachtet werden.

Beispiel 5:

Analog Beispiel 3 mit einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1000 erhält man in 22 h bei Zimmertemperatur und 50 atm  $H_2$  bei 91,0 % chemischer Ausbeute 40 % Enantiomerenüberschuß an (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 6:

Die Hydrierung von 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäure analog Beispiel 2 führt in 20 h bei Zimmertemperatur unter 50 atm  $H_2$  in quantitativer Umsetzung zu N-Acetylphenylalanin, welches zu 62,3 % das (+)-(S)-Enantiomere enthält.

Beispiel 7:

Die Hydrierung von 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäuremethylester entsprechend Beispiel 1 unter Einsatz des analog gewinnbaren Methyl-4,6-benzyliden-2,3-bis-O-(diphenylphosphinyl)- $\alpha$ -D-galaktopyranosids als Chelatliganden für den Katalysator führt in 20stündiger Reaktion bei Zimmertemperatur und 50 atm  $H_2$  zu 94 % chemischer Ausbeute an N-Acetylphenylalaninmethylester mit einem Überschuß des (+)-(S)-Enantiomeren von 54,4 %.

Beispiel 8:

0,5 mMol p-Acetoxi-m-methoxi- $\alpha$ -acetaminozimtsäure wird mit 0,5 ml Katalysatorstammlösung nach Beispiel 1, jedoch in 15 ml absolutem Äthanol in 19 h bei 55 atm  $H_2$  und Zimmertemperatur zu 86 % hydriert, wobei man 79,4 % Enantiomerenüberschuß an (+)-(S)-p-Acetoxi-m-methoxi-N-acetyl-phenylalanin als DOPA-Vorstufe erhält.

Beispiel 9:

Die quantitative Hydrierung von 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäure analog Beispiel 2, jedoch in 15 ml Methanol bei 55 atm  $H_2$  und Zimmertemperatur in 20 h führt zu einem Enantiomerenüberschuß von 63,6 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 10:

Analog Beispiel 9, jedoch mit 15 ml Äthanol als Lösungsmittel wird ein Enantiomerenüberschuß von 71,4 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin erhalten.

Beispiel 11:

Von einer Katalysatorstammlösung, die  $\frac{1}{2}$  mMol  $[Rh_2(C_2H_4)_2Cl_2]$  und 1 mMol Methyl-4,6-benzyliden-2,3-bis-O-(diphenylphosphinyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid in 15 ml Benzol enthält, werden 0,15 ml zu 1 mMol  $\alpha$ -Acetaminozimtsäure in 15 ml Äthanol gegeben. Nach 21stündigem Schütteln bei 15 °C und 55 atm  $H_2$  ist die Hydrierung quantitativ und nach Aufarbeitung wird N-Acetylphenylalanin mit einem Enantiomerenüberschuß der (+)-(S)-Verbindung von 70,5 % erhalten.

Beispiel 12:

Analog Beispiel 11, jedoch unter Zugabe von 1 mMol Triäthylamin, 10 h bei 25 °C und 30 atm  $H_2$  ergibt nur einen Enantiomerenüberschuß von 11,7 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 13:

Analog Beispiel 12, jedoch in Dioxan als Lösungsmittel, wird das (-)-(R)-Enantiomere des N-Acetylphenylalanins mit 12 % optischer Ausbeute erhalten.

Beispiel 14:

3 ml der Katalysatorstammlösung von Beispiel 11 werden mit 4 ml einer Lösung von 0,2 mMol Silbertetrafluoroborat in Toluol zwei Tage gerührt. 3,5 ml der überstehenden Lösung werden zu 1 mMol  $\mathcal{L}$ -Acetaminosäure in 3 ml Benzol und 7,5 ml Äthanol gegeben. Bei 25 °C und 1 atm  $H_2$  ist die Reaktion in 25 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 72 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 15:

2,5 ml der Katalysatorstammlösung von Beispiel 1 werden mit 1 ml toluolische  $AgBF_4$ -Lösung (enthaltend 0,05 mMol) 20 h stehen gelassen. 2,8 ml der resultierenden überstehenden Lösung (enthaltend 0,02 mMol Rhodium) werden zu einer Lösung von 1 mMol  $\mathcal{L}$ -Acetaminosäure in 7,5 ml Methanol und 3,7 ml Benzol gegeben. Bei 25 °C und 1 atm  $H_2$  ist die Reaktion in 12 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 68,9 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 16:

10 ml der Katalysatorstammlösung von Beispiel 1 werden mit einer Lösung von 0,15 mMol  $AgBF_4$  in 3 ml Toluol 20 h stehen gelassen. 1,3 ml der überstehenden Lösung (enthaltend 0,01 mMol Rhodium) kommen zu einer Lösung von 1 mMol  $\mathcal{L}$ -Acetaminosäure in 13,7 ml Äthanol. Bei 25 °C und 1 atm  $H_2$  ist die Reaktion in 12 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 71,6 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 17:

0,33 ml der durch  $AgBF_4$  aktivierten Katalysatorlösung aus Beispiel 16 kommen zu einer Lösung von 1 mMol  $\mathcal{L}$ -Acetaminosäure in 14,7 ml Äthanol. Bei 25 °C und 1 atm  $H_2$  ist die Reaktion in 65 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 75,3 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 18:

0,65 ml der aktivierten Katalysatorlösung von Beispiel 16 (enthaltend 0,005 mMol Rhodium) kommen zu einer Lösung von 0,5 mMol p-Acetoxi-m-methoxi- $\alpha$ -acetaminosäure in 13,7 ml Äthanol. Bei 25 °C und 1 atm H<sub>2</sub> ist die Reaktion in 12 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 70,8 % (+)-(S)-p-Acetoxi-m-methoxi-N-acetylphenylalanin.

Beispiel 19:

Es wird analog Beispiel 14 gearbeitet, jedoch unter Verwendung von nur 0,7 ml der mit AgBF<sub>4</sub> umgesetzten Katalysatorlösung. Bei Zimmertemperatur und 55 atm H<sub>2</sub> beträgt der Enantiomerenüberschuß an (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin 73,3 %.

Beispiel 20:

Durch Reaktion von Phenyl-4,6-O-benzyliden- $\beta$ -D-glucopyranosid (34 mMol) in 15 ml inertem Pyridin mit 15,4 ml Chlordiphenylphosphin unter streng anaeroben Bedingungen erhält man ein schnell durchkristallisierendes Reaktionsgemisch, aus welchem Phenyl-4,6-O-benzyliden-2,3-bis-O-(diphenylphosphino)- $\beta$ -D-glucopyranosid durch Extraktion mit Benzol in 64 % Ausbeute analysenrein zu erhalten ist (Fp.: 157,5 bis 160 °C).

1 mMol dieses Chelatliganden und 1 mVal des dimeren Rhodium-chlorocyclooctadienkomplexes ergeben in 100 ml Benzol eine Chelatlösung, aus der durch Zugabe von 5 ml einer toluolischen Lösung von 1,08 mMol Silbertetrafluorborat bei 80 °C innerhalb von 10 Minuten das Chlor quantitativ als Silberchlorid abgeschieden werden kann. Aus der dekantierten Lösung scheiden sich beim Abkühlen orangerote Kristalle des Rhodium-cyclooctadien-ligand-tetrafluorboratkomplexes aus, die an der Luft stabil sind, zweimal mit 8 ml Benzol gewaschen und im Vakuum bei 100 °C getrocknet werden. Ausbeute der ohne weitere Umkristallisation analysenreinen Substanz 62,7 %.

Von diesem Katalysator werden 0,01 mMol zu einer Lösung von 1 mMol Z- $\alpha$ -Acetaminosäure in 15 ml anaerobem Ethanol gegeben. Die Hydrierung ist bei 25 °C und 1 atm H<sub>2</sub> in 25 min quantitativ. Enantiomerenüberschuß 93 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin.

Beispiel 21:

0,01 mMol des unter Beispiel 20 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Lösung von 1 mMol Z- $\alpha$ -Acetaminosäure in 15 ml anaerobem Ethanol gegeben. Zur Formierung des katalytisch aktiven Katalysatorkomplexes wird durch zweiminütiges Rühren bei Zimmertemperatur unter 1 atm Wasserstoff die Reaktion gestartet und dann bei -15 °C fortgesetzt. Mit einer Halbwertszeit von 35 min wird das Substrat hydriert, wobei 98 % (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin mit einem Enantiomerenüberschuß von 97 % erhalten werden.

21 APR 1979 782947

Beispiel 22:

Es wird analog Beispiel 21 jedoch mit 5 mMol Z- $\alpha$ -Acetaminozimtsäure gearbeitet, wobei mit einer Halbwertszeit von 180 min das Substrat zu 98 % hydriert wird, die optische Ausbeute an (+)-(S)-N-Acetylphenylalanin beträgt 96 %.

Beispiel 23:

0,01 mMol des unter Beispiel 20 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Suspension von 20 mMol Z- $\alpha$ -Acetaminozimtsäure in 15 mMol anaeroben Ethanol gegeben und bei 25 °C und 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 110 min unter Rühren zu N-Acetyl-phenylalanin hydriert, wobei die optische Ausbeute am (+)-(S)-Enantiomeren 86 % betrug.

Beispiel 24:

0,01 mMol des unter Beispiel 20 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Lösung von 1 mMol p-Acetoxy-m-methoxy-Z- $\alpha$ -acetaminozimtsäure in 15 ml Dioxan gegeben und bei 25 °C unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 8 min hydriert. Enantiomerenüberschuß 88 % (+)-(S)-p-Acetoxy-m-methoxy-N-acetylphenylalanin.

Beispiel 25:

Es wird analog Beispiel 24 gearbeitet und 15 ml anaerober Diethyläther zugegeben, um bei 0 °C hydrieren zu können, nachdem 2 min bei Zimmertemperatur vorhydriert wurde. Bei einer Halbwertszeit von 90 min wird eine optische Ausbeute von 89 % (+)-(S)-p-Acetoxy-m-methoxy-N-acetyl-phenylalanin erzielt.

Beispiel 26:

Es wird analog Beispiel 25 bei -15 °C gearbeitet und bei einer Halbwertszeit von 140 min eine optische Ausbeute von 90 % (+)-(S)-p-Acetoxy-m-methoxy-N-acetyl-phenylalanin erreicht.

## Beispiel 27:

Es wird analog Beispiel 24, jedoch in 15 ml Ethanol gearbeitet. Bei einer Halbwertszeit von 27 min wird zu einem Enantiomerenüberschuß von 87 % (+)-(S)-p-Acetoxy-m-methoxy-N-acetylphenylalanin hydriert.

## Beispiel 28:

0,01 mMol des unter Beispiel 20 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Suspension von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -acetamino-zimtsäure in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 7 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-acetylphenylalanin-Gemisch mit  $[\alpha]_D = + 49,3$  (c 2,9 EtOH) hydriert.

## Beispiel 29:

Analog Beispiel 28, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 19 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 45,8$  (c 3,2 EtOH) erzielt.

## Beispiel 30:

0,01 mMol des unter Beispiel 20 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Suspension von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -acetaminozimtsäuremethylester in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 31 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-acetylphenylalaninmethylester-Gemisch mit  $[\alpha]_D = + 17,4$  (c 2,0 EtOH) hydriert.

## Beispiel 31:

Analog Beispiel 30, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 31 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 14,5$  (c 1,9 EtOH) erzielt.



## Beispiel 32:

0,01 mMol des unter Beispiel 21 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Suspension von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -acetaminozimtsäureethylester in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 21 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-acetylphenylalaninethylester-Gemisch mit  $[\alpha]_D = + 14,8$  (c 2,0 EtOH) hydriert.

## Beispiel 33:

Analog Beispiel 32, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 31 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 15,9$  (c 2,0 EtOH) erzielt.

## Beispiel 34::

0,01 mMol des unter Beispiel 21 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Suspension von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -benzoylaminozimtsäure in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 65 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-benzoylphenylalanin-Gemisch mit  $[\alpha]_D = 80,1$  (c 2,0 CHCl<sub>3</sub>) hydriert.

## Beispiel 35:

Analog Beispiel 34, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 32 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 81,3$  (c 2,1 CHCl<sub>3</sub>) erzielt.

## Beispiel 36:

0,01 mMol des unter Beispiel 21 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Lösung von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -benzoylaminozimtsäuremethylester in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 19 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-benzoylphenylalaninmethylester-Gemisch mit  $[\alpha]_D = + 76,6$  (c 2,1 CHCl<sub>3</sub>) hydriert.

## Beispiel 37:

Analog Beispiel 36, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 23 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 55,8$  (c 2,4  $\text{CHCl}_3$ ) erzielt.

## Beispiel 38:

0,01 mMol des unter Beispiel 21 beschriebenen kationischen Chelatkomplexes werden zu einer Lösung von 1 mMol 3,4-Dimethoxy-Z- $\alpha$ -benzoylaminozimtsäureethylester in 15 ml Ethanol gegeben. Bei 25 °C wird unter 1 atm Wasserstoff mit einer Halbwertszeit von 21 min zu einem 3,4-Dimethoxy-N-benzoylphenylalaninethylester-Gemisch mit  $[\alpha]_D = + 67,8$  (c 2,0  $\text{CHCl}_3$ ) hydriert.

## Beispiel 39:

Analog Beispiel 38, jedoch in 15 ml Dioxan als Lösungsmittel wird mit einer Halbwertszeit von 32 min ein Hydrierprodukt mit  $[\alpha]_D = + 63,0$  (c 2,0  $\text{CHCl}_3$ ) erzielt.

**Tabelle:**

Beisp.: Ausgangs- eingesetzter Rh(I)- Substrat 15 ml Lö- Katalysator/ atm T°C Zeit optische Konfigu-  
komponente Komplex f.d.Ligan- sungsmitt- Substrat H<sub>2</sub> h Ausbeute ration  
den tel %

|    |     |   |                    |   |        |    |    |     |                    |         |
|----|-----|---|--------------------|---|--------|----|----|-----|--------------------|---------|
| 1  | glc | $\text{[Rh(COD)Cl]}_2$                    | AE                 | Bzl:MeOH=1:1                                | 1:100  | 50 | 15 | 25  | 58,4               | (+)-(S) |
| 2  | glc | "   | AE                 | "   | 1:100  | 50 | 15 | 25  | 59,8               | (+)-(S) |
| 3  | glc | "   | A                  | "   | 1:100  | 50 | 15 | 20  | 57,0               | (+)-(S) |
| 4  | glc | "   | A                  | "   | 1:500  | 50 | 15 | 18  | 55,8               | (+)-(S) |
| 5  | glc | "   | A                  | "   | 1:1000 | 50 | 15 | 22  | 40,0 <sup>c)</sup> | (+)-(S) |
| 6  | glc | "   | A                  | "   | 1:100  | 50 | 15 | 20  | 62,3               | (+)-(S) |
| 7  | gal | "   | AE                 | "   | 1:100  | 50 | 15 | 20  | 54,4               | (+)-(S) |
| 8  | glc | "   | D                  | EtOH  | 1:100  | 55 | 15 | 19  | 79,4 <sup>d)</sup> | (+)-(S) |
| 9  | glc | "   | A                  | MeOH  | 1:100  | 55 | 15 | 20  | 63,6               | (+)-(S) |
| 10 | glc | "   | A                  | EtOH  | 1:100  | 55 | 15 | 20  | 71,4               | (+)-(S) |
| 11 | glc | $\text{[Rh(C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl]}_2$ | A                  | EtOH  | 1:100  | 55 | 15 | 21  | 70,5               | (+)-(S) |
| 12 | glc | "   | A-NEt <sub>3</sub> | EtOH  | 1:100  | 30 | 25 | 10  | 11,7               | (+)-(S) |
| 13 | glc | "   | A-NEt <sub>3</sub> | Dioxan                                      | 1:100  | 30 | 25 | 10  | 12,0               | (-)-(R) |
| 14 | glc | "   | A                  | Benzol 3 ml<br>Toluol 3,5 ml<br>MeOH 7,5 ml | 1:10   | 1  | 25 | 0,4 | 72,0               | (+)-(S) |
| 15 | glc | $\text{[Rh(COD)Cl]}_2$                    | A                  | Bzl:MeOH=1:1,2                              | 1:50   | 1  | 25 | 0,2 | 68,9               | (+)-(S) |
| 16 | glc | "   | A                  | EtOH  | 1:100  | 1  | 25 | 0,2 | 71,6               | (+)-(S) |
| 17 | glc | "   | A                  | EtOH  | 1:400  | 1  | 25 | 1   | 75,3               | (+)-(S) |
| 18 | glc | "   | D                  | EtOH  | 1:100  | 1  | 25 | 0,2 | 70,8               | (+)-(S) |
| 19 | glc | $\text{[Rh(C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl]}_2$ | A                  | EtOH  | 1:50   | 55 | 15 | 20  | 73,3               | (+)-(S) |

Anmerkungen: Substrat: A = Z- $\mathcal{L}$ -Acetaminosäure; AE = Z- $\mathcal{L}$ -Acetaminosäuremethylester;

D = p-Acetoxi-m-methoxy-Z- $\mathcal{L}$ -acetaminosäure; glc =  $\mathcal{L}$ -D-Glucose; gal =  $\mathcal{L}$ -D-Galaktose.

a) Der chirale Katalysatorkomplex wurde in isolierter Form eingesetzt

b) Durch AgBF<sub>4</sub>-Zusatz zur Katalysatorstamm-lösung aktivierter Katalysator

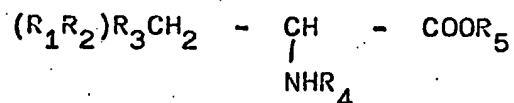
c) Chemische Ausbeute 91 %

d) Chemische Ausbeute 86 %

In allen anderen Fällen ist die chemische Ausbeute praktisch 100 %.

## Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminosäuren und ihren Derivaten der allgemeinen Formel



in der bedeuten

$R_1R_2$  : H, OH, Halogen, OAlkyl, OAcyl bzw.

$R_1R_2$  : O-CH<sub>2</sub>-O;

$R_3$  : H, Alkyl, Phenyl oder mit  $R_1R_2$  substituiertes Phenyl;

$R_4$  : Acyl, Benzoyl oder Phthaloyl (wobei das H-Atom am Stickstoff substituiert ist);

$R_5$  : H, Alkyl oder Aryl;

durch katalytische asymmetrische Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Aminosäurevorstufen in Gegenwart von chiralen Metallkomplekkatalysatoren, gekennzeichnet dadurch, daß die prochiralen Aminosäurevorstufen mit chiralen Komplekkatalysatoren aus Rhodium(I)-, Ruthenium- oder Iridiumkomplexen durch Reaktion mit Bis-(alkyl- bzw. arylphosphinigsäureestern) von Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-O,O-alkyliden- oder -aralkyliden-glycopyranosiden oder -furanosiden in einem polar-apolaren Lösungsmittelgemisch oder in reinen Lösungsmitteln bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:10 bis 1:1000 unter Wasserstoffdrücken von 0,1 bis 100 atm und Temperaturen von -50 bis +100 °C asymmetrisch hydriert werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als chirale Kohlenhydratausgangskomponenten für die Phosphinigsäureesterliganden die 4,6-Benzilidenverbindungen der Mono-, Di- oder Oligosaccharide eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß als Kohlenhydratausgangskomponenten Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid bzw. die entsprechenden Derivate der  $\alpha$ -D-Mannose und  $\alpha$ -D-Galactose sowie deren  $\beta$ -Derivate eingesetzt werden.

4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Aglykon für die Glykoside der verwendeten Liganden O-Aralkyl-, O-Aryl- oder O-Alkylgruppen fungieren.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß als Bisphosphinigsäureester Umsetzungsprodukte der Verbindungen des dreiwertigen Phosphors der allgemeinen Formel
 
$$R_6R_7PR_8$$
 in der bedeuten  
 $R_6, R_7$ : H, Alkyl, Aralkyl, Aryl, wobei  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschieden sein können,  
 $R_8$  :N(Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen,  
 mit den freien Hydroxylgruppen der Kohlenhydratderivate eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß als Rhodium(I)-Verbindungen Rhodium-Carbonyl-, Rhodium-Alken, Rhodium-Phosphin-, oder Rhodium-Diolefin-Komplexe eingesetzt werden.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß die in situ gewonnenen chiralen Metallkomplexbkatalysatoren zur Anwendung kommen.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß die gewonnenen chiralen Metallkomplexbkatalysatoren in reiner Form isoliert werden.
9. Verfahren nach Punkt 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß die eingesetzten Metallkomplexe durch Umwandlung in kationische Komplexe aktiviert werden.
10. Verfahren nach Punkt 1 bis 9, gekennzeichnet dadurch, daß die asymmetrische Hydrierung der Aminosäurevorstufen bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:100 in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt in Äthanol oder Benzol/Methanol-Gemischen, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 60 atm und einer Reaktionstemperatur im Bereich von 15 bis 25 °C durchgeführt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**